

SLICC 2012: KRITERIA KLASIFIKASI SLE

*Prema Hapsari Hidayati**

**Bagian Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia Makassar*

PENDAHULUAN

Istilah Lupus diambil dari bahasa latin yang berarti serigala dan dipakai pertama kali pada abad pertengahan untuk menggambarkan lesi kulit yang erosive yang mirip dengan gigitan serigala. Pada tahun 1846 seorang ahli dari Vienna bernama Ferdinand von Hebra memperkenalkan istilah “kupu-kupu” untuk menggambarkan rash di daerah malar dan menyebutnya sebagai *lupus erythematosus*. Ilustrasi ini dipublikasikan pertama kali dalam bukunya berjudul Atlas of Skin Disease pada tahun 1856. Lupus kemudian dibagi menjadi tiga bentuk, yaitu *Discoid Lupus Erythematosus*, *Neonatal Lupus Erythematosus*, *Drug Induced Lupus* dan *Systemic Lupus Erythematosus*. (Yazdany, 2013)

Systemic Lupus Erythematosus merupakan penyakit autoimun sistemik yang ditandai dengan produksi autoantibodi dengan keterlibatan multiorgan dan manifestasi klinis yang sangat bervariasi.

SLE pertamakali diketahui sebagai penyakit sistemik dengan manifestasi viseral oleh Moriz Kaposi, yang disusul dengan penemuan lesi endocarditis pada pasien SLE oleh Libmann dan Sack di New York pada tahun 1923. Pada tahun 1935, Baehr juga melaporkan bahwa terjadi perubahan glomerular ginjal yang patologis pada pasien SLE (Maidhof, 2012)

SLE ditemukan hampir di seluruh dunia dengan angka prevalensi dan insiden yang berbeda-beda menurut letak geografisnya. Penelitian menunjukkan bahwa angka kejadian SLE di seluruh dunia sekitar 1-10 per 100.000 orang pertahun dengan angka prevalensi sekitar 20-70 per 100.000 orang pertahun. Di USA angka kejadian SLE untuk semua ras sekitar 5,1 per 100.000 orang pertahun dengan prevalensi diperkirakan 300.000 orang pertahun (Vaillant, 2015)

SLE paling banyak di derita oleh perempuan dengan perbandingan rasio laki-laki : perempuan = 1: 12 pada usia subur. Selain itu penyakit ini juga bisa didapatkan

pada anak-anak dan lansia. SLE lebih banyak didapatkan pada ras non Caucasian seperti African American, Hispanic, dan asia. Pada ras-ras tersebut, SLE cenderung lebih aktif, lebih berat, resiko relaps dan terjadinya kerusakan organ lebih tinggi. (Vaillant, 2015)

Walaupun beberapa tahun terakhir banyak didapatkan kemajuan dalam hal diagnosis dan terapi, namun resiko kematian pada pasien SLE masih lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Pada pasien yang baru di diagnosis SLE, angka harapan hidup 5 tahun kedepan lebih dari 90%, sedangkan angka harapan hidup 15-20 tahun kedepan 80%. Prognosis yang buruk dan peningkatan resiko kematian berhubungan etnisitas dan social ekonomi (Maidhoff, 2012)

Di Indonesia, tren penyakit SLE pada pasien rawat inap rumah sakit terdapat peningkatan sejak tahun 2014 -2016. Jumlah penderita Lupus pada tahun 2016 dilaporkan ada sekitar 2.166 kasus. Jumlah ini meningkat hampir dua kali lipat dibanding tahun 2014, yaitu sebanyak 1.169 kasus. Jumlah kematian pasien Lupus pada tahun 2016 juga mengalami peningkatan, yaitu sebanyak 550 kematian. Ada beberapa faktor yang berpengaruh terhadap tingginya angka kematian pada pasien lupus di Indonesia antara lain kurangnya pemahaman dokter layanan primer mengenai kriteria diagnostik

SLE, sehingga terjadi keterlambatan diagnosis dan terapi (Pusdatin 2017)

Oleh karena itu pada artikel ini dibahas bagaimana mengenali penyakit SLE menurut kriteria klasifikasi ACR dan SLICC serta efektivitas keduanya dalam menegakkan diagnosis SLE.

KRITERIA KLASIFIKASI SLE

Manifestasi klinik penderita SLE bisa sangat bervariasi mulai dari nyeri sendi atau kelainan kulit yang ringan sampai kelainan organ internal yang berat dan mengancam nyawa. Sampai saat ini belum ada pemeriksaan *gold standart* untuk mendiagnosis SLE. Diagnosis SLE biasanya ditegakkan berdasarkan penilaian dari ahli yang berpengalaman yang dapat mengidentifikasi karakteristik, gejala dan hasil laboratorium yang sesuai dengan SLE sambil menyingkirkan semua diagnosis banding. Diagnosis menjadi sulit apabila gejala yang muncul tidak khas atau tidak muncul secara bersamaan (Aringer, 2016)

Sampai saat ini belum ada kriteria diagnosis yang disepakati untuk mendiagnosis SLE, yang sudah ada adalah kriteria klasifikasi yang digunakan dalam penelitian SLE. Pada tahun 1971 Cohen dkk menerbitkan kriteria klasifikasi pertama untuk SLE yang terdiri dari 14 kriteria

klasifikasi SLE. Kemudian pada tahun 1982, Tan dkk merevisi kriteria tersebut seiring dengan kemajuan ilmu kedokteran mengenai tes serologi, yaitu antibodi antinuklear (ANA) dan anti-dsDNA. Kemudian pada tahun 1997 dilakukan revisi lagi yang dikenal dengan kriteria American Rheumatism Association (ARA/ACR). Namun sayangnya kriteria ini tidak pernah divalidasi (Tan, 1982; Hochberg, 1997)

Kriteria ARA pada awalnya dimaksudkan untuk menjadi kriteria pada penelitian bukan sebagai kriteria diagnosis yang bersifat eksklusif dan membatasi. Kriteria diagnostik harus dapat diterapkan pada subjek manapun di dunia, dan harus mencakup variabel imunologi yang divalidasi pada populasi yang berbeda, yang masih sulit terpenuhi. Namun, kenyataan yang berkembang kemudian tidak demikian, kriteria ini malah digunakan secara luas oleh klinisi untuk diagnosis SLE. Akibatnya dapat sering menimbulkan “misdiagnosis” (Aringer, 2016)

Selain itu bisa terjadi keterlambatan diagnosis SLE karena pada saat terpenuhi empat poin sesuai syarat kriteria ARA 1997, pasien mungkin telah lama menderita SLE, dan telah terjadi kerusakan organ yang cukup berat. Sebenarnya Tan dkk sudah mengingatkan agar berhati-hati, karena

kriteria tersebut dan agar tidak digunakan sebagai kriteria diagnostik yang benar sampai tes yang lebih luas terhadap berbagai jenis penyakit telah dilakukan. Kriteria tersebut sengaja dibuat sederhana agar memudahkan pengajaran dan aplikasi praktis untuk kepentingan penelitian (Aringer, 2016)

SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) adalah suatu kelompok penelitian mengenai SLE yang sudah berdiri sejak 30 tahun yang lalu, yang juga berperan dalam pengembangan indeks ACR/SLICC Damage. SLICC mencatat beberapa kekurangan kriteria ACR yaitu antara lain : banyak pasien yang diklasifikasikan sebagai SLE tapi tanpa didapatkan kriteria imunologi satupun, terlalu fokus terhadap manifestasi kulit yang khas dan kurang memperhatikan manifestasi kulit lupus bentuk lain, banyak manifestasi neurologi yang spesifik SLE tidak diperhitungkan, kuantifikasi protein urin harus di modifikasi menggunakan standar baru , tidak dimasukkannya kadar komplemen serum yang rendah dan antibodi anti fosfolipid pada kriteria imunologi, pasien nefritis dengan biopsi ginjal sesuai lupus nefritis mungkin tidak diklasifikasikan SLE, dan belum adanya validasi kriteria ACR 1997(Petri, 2012)

Dengan maksud untuk meningkatkan relevansi klinis dari kriteria ACR , maka SLICC memasukkan penemuan terbaru dalam imunologi SLE, menambah hal – hal

yang kurang dari kriteria ACR 1997 dan melakukan validasi. Hasilnya kemudian di publikasikan pada tahun 2012 dan di sebut kriteria SLICC (Petri,2012).

Tabel 1. Kriteria Klasifikasi SLICC untuk SLE (Petri, 2012)

KRITERIA KLINIS	
1. Lupus kutaneus akut	Meliputi ruam malar lupus (jangan dimasukkan bila diskoid malar);lupus bula; varian nekrolisis epidermal toksik dari SLE; ruam lupus makulopapular; ruam lupus fotosensitif tanpa deramtomiositis; atau lupus kutan subakut (nonindurated psoriaform dan/atau lesi polisklik anular yang sembuh tanpa jaringan parut, walaupun kadang-kadang disertai depigmentasi atau telengiektasis postinflamasi)
2. Lupus kutaneus kronik	Meliputi ruam diskoid klasik; terlokalisir (di atas leher); generalisata (di atas dan di bawah leher); lupus hipertrofik (verukous); lupus panniculitis (profundus); lupus mukosa; lupus eritematous tumidus; lupus chilblains; lupus discoid/overlap dari liken planus
3. Ulkus Oral dan nasofaringeal	Ulkus di palatum, buccal, lidah, atau nasal disingkirkan penyebab lain seperti vaskulitis , behcet, herpes, IBD, reaktif arthritis, makanan asam
4. Alopesia non scarring	Penipisan difus rambut, rambut gampang patah disingkirkan dulu alopesia areata, obat-obatan, defisiensi besi, alopesia androgenik.
5. Sinovitis > 2 sendi	Nyeri 2 sendi atau lebih disertai dengan edema atau efusi disertai dengan kekakuan sendi pagi hari.
6. Serositis	Pleuritis tipikal selama lebih dari 1 hari atau efusi pleura atau pleural rub; nyeri perikardial tipikal (nyeri yang diperberat dengan duduk membungkuk) selama lebih dari 1

	hari atau efusi perikard atau pericardial rub atau perikarditis oleh gambaran elektrokardiografi tanpa penyebab lain seperti infeksi, uremia dan perikarditis Dressler
7. Manifestasi ginjal	Protein urin/ kreatinin atau protein urin 24 jam (500 mg atau lebih) atau ada <i>cast</i> eritrosit
8. Manifestasi neurologi	Kejang, psikosis, mononeuritis multiplex (disingkirkan penyebab vaskulitis primer) myelitis, neuropati perifer (disingkirkan penyebab lain seperti vaskulitis primer, infeksi, diabetes mellitus), acute confusional state (tanpa penyebab lain : metabolik , uremia, obat)
9. Anemia Hemolitik	
10. Leukopenia / limfopenia	Leukopenia <4000mm ³ (disingkirkan penyebab lain seperti : obat-obatan, dan hipertensi portal) Limfopenia <1000mm ³ dengan disingkirkan penyebab lain : terapi steroid , infeksi
11. Trombositopenia	<100,000mm ³ (sudah disingkirkan penyebab lain : obat2an, hipertensi portal dan TTP)
KRITERIA IMUNOLOGI	
12. ANA	Diatas nilai normal
13. Anti DS DNA	Diatas nilai normal kecuali ELISA: duakali diatas nilai normal
14. Anti Sm	
15. Antibodi anti fosfolipid	Anti koagulan lupus anticoagulant, RPR false positif, titer anticardiolipin (IgA, IgG or IgM) medium atau tinggi dan beta 2-glycoprotein I (IgA, IgG or IgM)
16. Kadar komplemen rendah	Kadar C3, C4 or CH50 rendah
17. Direct Coomb tes yang positif	Tanpa adanya gambaran anemia hemolitik

Pada kriteria SLICC terdiri dari 11 kriteria klinis dan 6 kriteria imunologi. Seseorang diklasifikasikan telah menderita

SLE apabila memenuhi 4 kriteria yang harus meliputi 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologi. Atau apabila hasil biopsi ginjal

pasien sesuai dengan gambaran lupus nefritis disertai ANA dan anti DSDNA yang positif. Kriteria-kriteria ini tidak harus didapatkan bersamaan. Sedangkan pada

kriteria ACR 1997 terdiri dari 11 kriteria, dan pasien di klasifikasikan sebagai SLE bila memenuhi 4 dari 11 kriteria tersebut (Petri,2012).

Tabel 2. Perbandingan Kriteria Klasifikasi ACR 1997 dan SLICC (Petri, 2012; Tan, 1997)

SLICC	ACR 1997
KRITERIA KLINIS	
1. Lupus kutaneus akut	1. Ruam Malar
2. Lupus kutaneus kronik	2. Ruam Diskoid
3. Ulkus oral dan nasofaringeal	3. Fotosensitivitas
4. Alopesia non Scarring	4. Ulkus oral/ nasal
5. Sinovitis > 2 sendi	5. Artritis non erosif mengenai 2 sendi atau lebih
5. Serositis	6. Pleuritis or pericarditis
7. Manifestasi ginjal	7. Kelainan ginjal : proteinuria persisten
8. Manifestasi Neurologi	8. Kelainan neurologi : kejang atau psikosis
9. Anemia Hemolitik	9. Kelainan hematologi : anemia hemolytic, leukopenia, limfopenia, trombositopenia
10. Leukopenia / limfopenia	10. ANA tes positif
11. Trombositopenia	11. Kelainan imunologi - Anti-DS DNA - Anti-Sm - Antibodi anti fosfolipid a) IgG atau IgM anticardiolipin b) Lupus antikoagulan (LA) atau c) tes sifilis yang false positive
KRITERIA IMUNOLOGI	
12. ANA	
13. Anti DS DNA	

14. Anti Sm	
15. Antibodi Anti Phospholipid	
16. Kadar komplemen yang rendah	
17. Direct Coomb tes yang positif	

Selain mengajukan kriteria baru, SLICC juga melakukan validasi terhadap kriteria tersebut dan membandingkannya dengan kriteria ACR 1997. Hasilnya dapat dilihat pada tabel 3. Walaupun didapatkan nilai spesifisitas yang lebih rendah, namun jumlah pasien yang misklasifikasi dengan menggunakan kriteria SLICC lebih sedikit dibandingkan apabila menggunakan kriteria ACR 1997. Pada sampel penelitian validasi, kriteria SLICC salah mengklasifikasikan lebih sedikit kasus dan memiliki sensitivitas yang lebih tinggi namun memiliki nilai spesifisitas lebih rendah. Namun perbedaan antara kedua kriteria tidak signifikan secara statistik (Petri, 2012)

Tabel 3. Perbandingan kriteria SLICC dengan Kriteria ACR 1997 (Petri, 2012)

	Sensitivitas	Spesifisitas	Misklasifikasi
Kriteria ACR 1997	290/349 (83%)	340/349 (97%)	74
Kriteria SLICC	326/341 (96%)	288/341 (84%)	62

Publikasi kriteria klasifikasi SLE yang baru ini kemudian disusun oleh beberapa penelitian yang menilai efektivitasnya dan membandingkan dengan kriteria ACR, dan didapatkan hasil yang bervariasi. Pada penelitian yang dilakukan di Swedia SLICC menunjukkan sensitivitas 94% dibandingkan kriteria ACR 1997 yang hanya 90%, sedangkan kriteria kriteria ACR 1982 gagal mengidentifikasi 5 kasus SLE. Walaupun begitu spesifisitas kriteria SLICC hanya 74% (Ighe, 2015). Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Amezcua-guerra tahun 2015 mendapatkan hasil bahwa sensitivitas dan spesifisitas kriteria SLICC 2012 adalah 92% dan 99%, sedangkan sensitivitas dan spesifisitas kriteria ACR 1997 adalah 97% dan 99%. (Amezcua-guerra, 2015)

Dengan menggunakan kriteria SLICC pasien yang menderita SLE dapat lebih cepat terdiagnosis, hal ini dikonfirmasi oleh pada penelitian yang dilakukan Ines dkk pada tahun 2015 dengan sampel berjumlah 2055 pasien yang terdiagnosis secara klinis,

mendapatkan hasil bahwa kriteria SLICC 2012 lebih sensitive dibandingkan kriteria ACR dan dengan menggunakan kriteria SLICC memungkinkan deteksi SLE pada stadium awal (Ines, 2015). Begitu juga penelitian yang dilakukan Aberle dkk pada tahun 2016 pada rekam medik dari 3575 pasien yang terdiagnosis SLE didapatkan hasil kriteria SLICC dapat mengklasifikasikan kasus lebih banyak dibandingkan kriteria ACR. Individu yang terklasifikasi sebagai SLE oleh kriteria SLICC memiliki manifestasi yang heterogen termasuk adanya potensi keterlibatan organ mayor. Penelitian ini memberikan data yang mendukung bahwa kriteria SLICC lebih inklusif pada individu dengan SLE pada penelitian klinis (Aberle, 2016)

Selain itu, SLICC juga berhubungan dengan aktivitas penyakit SLE, hal ini tampak pada penelitian cross sectional pada 110 pasien SLE di Kroasia, dengan hasil didapatkan korelasi yang cukup kuat antara kriteria klasifikasi SLICC dan indeks aktivitas SLE (SLEDAI). Tapi tidak didapatkan hubungan antara kriteria klasifikasi ACR

dengan SLEDAI. Kriteria SLICC berhubungan dengan aktivitas penyakit karena memasukkan lebih banyak gejala klinis dan laboratoris yang juga ada pada indeks SLEDAI. Ada lebih banyak pasien yang memenuhi kriteria neurologi dan hematologi dari kriteria SLICC daripada kriteria ACR (Anic, 2014)

Di Indonesia, pada penelitian yang dilakukan oleh Karuniawaty di RSUP Dr Sardjito pada pasien anak yang didiagnosis SLE, mendapatkan dari 64 pasien yang di diagnosis SLE, yang memenuhi kriteria ACR sekitar 71,9% sedangkan yang memenuhi kriteria SLICC 60,9%. Sehingga agreement diantara kedua penelitian cukup baik (Karuniawaty, 2016)

Walaupun telah banyak penelitian yang mendukung penerapan kriteria SLICC untuk mengklasifikasikan SLE, namun beberapa peneliti lain mendapatkan spesifisitas kriteria SLICC yang masih rendah dibandingkan kriteria ACR. Sehingga kedua kriteria ini tetap bisa digunakan untuk saling melengkapi . Namun baik kriteria ACR maupun SLICC masih tetap belum bisa dijadikan sebagai kriteria

diagnosis SLE. Oleh karena itu, saat ini para ahli reumatologi dunia masih terus berusaha merumuskan kriteria yang tepat untuk mendiagnosis SLE, yang diperkirakan akan dipublikasikan pada akhir 2017 atau awal 2018 ini (Aringer, 2016).

KESIMPULAN

Sampai saat ini, etiologi pasti SLE masih belum diketahui dan untuk menegakkan diagnosis SLE masih merupakan tantangan bagi para klinisi karena manifestasi penyakit yang sangat luas dan bervariasi. Belum ada kriteria diagnosis yang tepat untuk dijadikan dasar mendiagnosis SLE, yang ada adalah kriteria klasifikasi yang digunakan dalam penelitian. Saat ini telah ada beberapa kriteria klasifikasi SLE yaitu kriteria ACR 1971, 1982, 1997 dan yang terakhir adalah kriteria SLICC tahun 2012. Kriteria SLICC memiliki sensitivitas untuk mendiagnosis SLE lebih baik daripada kriteria ACR 1997, tapi tidak spesifikitas. Kriteria SLICC lebih relevan secara klinis sehingga memungkinkan memasukkan lebih banyak pasien yg secara klinis diduga SLE. SLICC merupakan

kriteria yang sederhana tapi meliputi gejala-gejala klinis penting dan manifestasi imunologi yang membuat kriteria ini mempunyai nilai lebih dan dapat digunakan sebagai alat bantu untuk menegakkan diagnosis SLE

DAFTAR PUSTAKA

1. Yazdany J, Dall'Era M. Definition and Classification lupus and Lupus related disorder. Duboi's Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 2013. 8th edition. pp1-7
2. Maidhof W, Hilas O. Lupus: An Overview of the Disease And Management Options. P&T • April 2012 • Vol. 37 No. 4
3. Valliant AJ, Akpaka PE, Poonking P. Systemic Lupus Erythematosus : some Epidemiology aspects. American Journal of Public Health Research, 2015, Vol. 3, No. 2, 46-50
4. Pusat Data dan Informasi (Pusdatin) Kementerian Kesehatan RI, Pedoman Pengendalian Penyakit Lupus Eritematosus Sistemik (LES). 2017

5. Aringer M, Dorner T, Leuchten N, Johnson SR. Toward New Criteria for Systemic Lupus Erythematosus a Standpoint. *Lupus* 2016;25:805-811
6. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
7. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2677-2686
8. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1725
9. Ines L, Silva C, Galindo M, Lopez-longo FJ, Terroso G, Romao VC et al. Classification of Systemic Lupus Erythematosus : Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients from Real-Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Care & Research* 2015;67: 1180-1185
10. Aberle T, Bourn RL, Chen H, Roberts VC, Guthridge JM, Bean K et al. Use of SLICC criteria in a Large, diverse Lupus Registry enables SLE classification of a subset of ACR-designated subjects with incomplete lupus. *Lupus Science & Medicine* 2017; 4:e000176. Doi:10.1136/lupus-2016-000176.
11. Ighe A, Dahlstrom O, Skogh T, Sjowall C. Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Research & Therapy* 2015; 17:3 DOI 10.1186/s13075-015-0521-9
12. Anic F, Zuvic-Buorac M, Stimac D, Novak S. New Classification criteria for systemic lupus erythematosus correlate with disease activity. *Croat Med J* 2014;55:514-9

13. Karuniawaty TP, Sumadiono, Satria CD. Perbandingan Diagnosis Systemic Lupus Erythematosus Menggunakan Kriteria American College of Rheumatology dan Systemic Lupus International Collaborating Clinics. Sari Pediatri 2016;18(4): 299-303
14. Hochberg M C et al. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997 Sep;40 (9):1725.
15. Amezcua-Guerra LM, Higuera-Ortiz V, Arteaga-Garcia U, Gallegos-Nava S, Hubbe-Tena C. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics and the 1997 American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus in Real- life Scenario. Arthritis care & research 2015;67(3):473-441